



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Gastrenterologia

Mais anos de vida com Sorafenib

Ana Rita Frazão Lopes

JUNHO'2019



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Gastrenterologia

Mais anos de vida com Sorafenib

Ana Rita Frazão Lopes

Orientado por:

Prof. Dr. Rui António Rocha Tato Marinho

JUNHO'2019

Resumo

O carcinoma hepatocelular é a terceira causa de morte relacionada com o cancro a nível mundial. O reconhecimento desta patologia como causa importante de morbimortalidade levou a que, nos últimos anos, se tenha assistido a desenvolvimentos no campo do diagnóstico, bem como à descoberta de novas opções terapêuticas.

No entanto, no que diz respeito à doença avançada, a primeira opção terapêutica disponível que surgiu foi o sorafenib, um inibidor de múltiplas cinases com propriedades antiangiogénicas e antiproliferativas, que tem mostrado aumento da sobrevivência global estatisticamente significativo, contudo a resposta completa é rara.

Apresenta-se o caso clínico de um doente com hepatite C crónica, Child-Pugh A, diagnosticado posteriormente com carcinoma hepatocelular, tendo realizado diversas terapêuticas, incluindo sorafenib, com resposta completa, que se mantém após 8 anos de tratamento.

É feita uma revisão da literatura acerca desta patologia, dos fatores de risco mais comumente associados, do seu diagnóstico e estadiamento, bem como do tratamento atual e das opções terapêuticas em estudo.

Palavras-chave: Carcinoma Hepatocelular, Hepatite C, Sobrevida, Sorafenib, Resposta completa.

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML.

Abstract

Hepatocellular carcinoma is the third cancer-related cause of death worldwide. The recognition of this pathology as an important cause of morbidity and mortality has led to the development of new methods of diagnosis and staging and the discovery of new therapeutic options in the last years.

However, as regards advanced disease, the first available therapeutic option that emerged was sorafenib, a multiple kinase inhibitor with antiangiogenic and antiproliferative properties, which has shown a statistically significant increase in overall survival, but the complete response is rare.

A clinical case of a patient with chronic hepatitis C, Child-Pugh A, later diagnosed with hepatocellular carcinoma, has been reported, having performed several therapies, including sorafenib, with a complete response, which is maintained after 8 years of treatment.

A literature review is made about this pathology, the most commonly associated risk factors, its diagnosis and staging, as well as current treatment and therapeutic options under study.

Key words: Hepatocellular carcinoma, Hepatitis C, Overall survival, Sorafenib, Complete response.

Índice

Resumo	3
Abstract.....	4
Índice.....	5
Índice de Acrónimos.....	6
Introdução	8
Caso clínico.....	9
Carcinoma Hepatocelular	12
1. Epidemiologia	12
2. Etiologia, fatores de risco e patogénese	14
2.1. Hepatite C	15
3. Manifestações clínicas	16
4. Diagnóstico	17
4.1. Métodos não-invasivos.....	18
4.2. Métodos invasivos	19
4.3. Marcadores serológicos	20
5. Classificação e estadiamento	21
6. Tratamento.....	23
6.1. Tratamento cirúrgico	24
6.1.1. Ressecção hepática parcial	24
6.1.2. Transplante hepático.....	25
6.2. Tratamento loco-regional.....	26
6.2.1. Ablação	26
6.2.1.1. Ablação química.....	27
6.2.1.2. Ablação térmica	27
6.2.2. Quimioembolização transarterial	28
6.2.3. Radioembolização transarterial.....	29
6.3. Tratamento sistémico	30
6.3.1. Sorafenib	30
6.3.2. Outros tratamentos direcionados	33
Conclusão	35
Agradecimentos	36
Referências	37

Índice de Acrónimos

AFP – Alfa-fetoproteína

ALT – Alanina Aminotransferase

AST – Aspartato Aminotransferase

BCLC – Barcelona Clinic Liver Cancer

CHC – Carcinoma Hepatocelular

DCP – Des-gama-carboxiprotrombina

DEB-TACE – Quimioembolização Transarterial com Microesferas Farmacológicas

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

GGT – Gama-glutamyltranspeptidase

GPC3 – Glipicano-3

GP73 – Proteína Golgi 73

MELD – Model for End-Stage Liver Disease

MWA – Ablação por Micro-ondas

NAFLD – Nonalcoholic Fatty Liver Disease

NASH – Esteatohepatite Não Alcoólica

PDGFR – Recetor do Fator de Crescimento Derivado das Plaquetas

PS – *Performance status*

RECIST – Response Evaluation Cr

RFA – Ablação por Radiofrequência

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

ROS – Espécies Reativas de Oxigênio

TACE – Quimioembolização Transarterial

TARE – Radioembolização Transarterial

TC – Tomografia Computorizada

UMA – Unidades Maço Ano

VEGFR – Recetor do Fator de Crescimento Vascular Endotelial

VHB – Vírus da Hepatite B

VHC – Vírus da Hepatite C

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

Introdução

O carcinoma hepatocelular (CHC) é a sexta doença maligna mais frequentemente diagnosticada e a terceira causa de morte relacionada com cancro no mundo ^{1,2}. Geralmente, surge como uma complicação da cirrose hepática, seja em decorrência de doença hepática alcoólica, seja no contexto das hepatites virais crónicas B e C. A incidência de CHC em resultado da doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) também tem vindo a aumentar. Quando associado à cirrose hepática, o CHC, normalmente, surge a partir da evolução de um nódulo regenerativo que acabou por sofrer degeneração maligna. A elevada prevalência de CHC acarreta grandes encargos do ponto de vista económico, sobretudo nos países do leste asiático, onde a infeção crónica pelo vírus da hepatite B (VHB) é endémica.

A abordagem inicial perante um doente com CHC implica perceber se é possível ou não realizar ressecção cirúrgica ou transplante hepático. Quando este tipo de intervenção com intenção curativa não é possível, outras estratégias terapêuticas devem ser pensadas, atendendo às características do tumor, à reserva hepática e ao estado de saúde global do doente.

Até 2007, o prognóstico de doentes com CHC em estadio avançado era mau e as alternativas terapêuticas eram escassas. Com o aparecimento do sorafenib, têm-se verificado um aumento da sobrevida global nestes doentes, em cerca 2 a 3 meses, sendo a resposta completa rara.

Neste contexto, é feita a exposição de um caso clínico de um doente infetado cronicamente pelo vírus da hepatite C (VHC), diagnosticado, posteriormente com CHC, que realizou diferentes terapêuticas, nomeadamente, sorafenib, com resposta completa, apresentando-se, atualmente, em aparente remissão da doença.

Caso clínico

Trata-se de um doente de 81 anos, leucodérmico, atualmente reformado, natural e residente na Parede que, em 1997, iniciou seguimento na consulta de Hepatologia do HSM por anti-VHC positivo associado a elevação da ALT em cerca de 2 a 3 vezes o limite superior da normalidade. Apresentava RNA-VHC 1b. Realizou ecografia abdominal, que mostrou hepatomegália ligeira, bem como biópsia hepática, que revelou hepatite crónica, classificada nessa data como “persistente”, com índice de atividade histológica de 6. Realizou tratamento com interferão alfa-2b na dose de 5 MUI de outubro de 1997 a março de 1998, sem resposta. Posteriormente, ficou com indicação para realizar terapêutica com interferão peguilado

Em ecografia hepática de vigilância, em janeiro de 2010, destaca-se nódulo no segmento VIII no fígado com 20x16 mm. Foram solicitadas TC toraco-abdominopélvica e RM, realizadas em março, que confirmaram o diagnóstico de CHC, das quais se salienta: fígado homogéneo com nódulo de 16 mm no segmento VIII. Foi, ainda, realizada biópsia hepática ecoguiada em março de 2010, com obtenção de 3 fragmentos constituídos por tecido de neoplasia com características morfológicas de CHC. A biópsia hepática mostrou, ainda, hepatite crónica com atividade de ligeira a moderada e fibrose com distorção da arquitetura e possível cirrose inicial, compatível com etiologia viral. Nesta altura, a avaliação laboratorial não tinha alterações particulares, excetuando uma alfa-fetoproteína de 14 ng/mL e uma AST de 60 U/L.

Neste sentido, o doente foi proposto para ablação por radiofrequência efetuada no Hospital Curry Cabral, em abril de 2010. Nesta altura, destaca-se elastografia hepática de 11,6 kPa. Duas semanas após este procedimento, iniciou quadro de dor torácica do tipo pleurítico e dispneia para esforços progressivamente menores, tendo recorrido ao HPV, onde realizou radiografia torácica, na qual era evidente um derrame pleural na base pulmonar direita. Foi feita toracocentese durante o internamento e o exame citológico do líquido pleural foi negativo para células neoplásicas.

Em maio de 2010, realizou TC trifásica de fígado, na qual era visível uma área de necrose com cerca de 29x24 mm de diâmetro, sem outras lesões suspeitas e sem ascite, mas com manutenção do derrame pleural. Dois meses depois confirmou-se a resolução deste derrame pleural através de radiografia torácica.

Manteve-se em vigilância, com consultas e exames complementares de diagnóstico, periodicamente. Em setembro de 2011, repetiu TC toraco-abdominal com contraste, da qual se salienta lesão “de novo” no segmento VI, com 12 mm de diâmetro, hipervascular na fase arterial e com “wash out” tardio. De realçar, ainda nesta TC, nódulo com 4 cm de diâmetro justadiafragmático, delimitado pelo pericárdio, com características que sugeriam adenopatia, denunciando possível doença extrahepática.

Por hipótese de doença metastática, iniciou, em setembro de 2011, terapêutica com sorafenib.

Foi realizado estudo da adenopatia encontrada, em outubro de 2011, recorrendo-se a ecoendoscopia alta com punção ecoguiada, da qual se obteve amostras para exames citológico e anatomopatológico, que concluíram tratar-se de recidiva de carcinoma hepatocelular.

Por se tratar de um doente Child-Pugh A, foi proposto para intervenção cirúrgica em novembro de 2011, no Hospital Curry Cabral, que decorreu sem intercorrências. Realizou-se ecografia intraoperatória, que revelou a existência de 3 nódulos, localizados nos segmentos VI/VII, VII e VIII, bem como exploração da cavidade abdominal, que não mostrou outras alterações de relevo. Assim, procedeu-se à extração da adenopatia mediastínica e à ressecção dos segmentos VI e VII em bloco e do nódulo do segmento VIII.

Manteve-se clinicamente bem, com seguimento em consulta de 4 em 4 meses e vigilância através de TC sucessivas, das quais se destaca apenas ligeira expressão ganglionar mesentérica aumentada em exame de 2014, bem como existência de ascite em recessos peritoneais pélvicos, associada a espessamento peritoneal, aspetos descritos como sugestivos de carcinomatose peritoneal. Contudo, em exames imagiológicos posteriores, destaca-se evolução favorável, sem ascite, nem novas lesões hepáticas.

Em julho de 2015, com o surgimento de novos fármacos para a Hepatite C, iniciou terapêutica com ledipasvir e sofosbuvir, associados a ribavarina, durante 24 semanas. Antes deste tratamento, o doente apresentava uma carga viral de 4618000 UI/mL, albumina de 3,8 g/L, plaquetas 175.000 e elastografia hepática transitória (Fibroscan) de 18,4 kPa, sendo que a partir da 4ª semana de tratamento a carga viral foi negativa. No follow-up 12 semanas após o fim do tratamento, a carga viral era indetetável. A alfa-

fetoproteína reduziu de 14 ng/mL no início do tratamento para 4,3 ng/mL e as enzimas hepáticas (AST, ALT e GGT) também sofreram um decréscimo.

Tem mantido sempre terapêutica com sorafenib, embora seja de salientar a ocorrência de queratose plantar e diarreia como efeitos secundários do mesmo, que se desenvolveram pouco tempo após o início da terapêutica.

À data da última consulta de *follow-up*, em janeiro de 2018, encontrava-se clinicamente bem e sem alterações laboratoriais de relevo. Relativamente aos restantes exames complementares, realizou endoscopia digestiva alta em maio de 2017, da qual se destaca apenas gastrite antral. Na ecografia abdominal realizada também nesta altura, não se observavam lesões nodulares, apenas se destaca fígado de bordos irregulares e ecoestrutura heterogénea. Assim sendo, até à data, não existem evidências de nova recidiva e o doente encontra-se estável.

Como doenças concomitantes, o doente apresenta asma brônquica, diagnosticada na infância (seguido em consulta de Imunoalergologia no HSM), doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) de etiologia tabágica com carga de 20 UMA (com zonas de enfisema insipiente em TC torácica a 29/11/2013 e seguido em consulta de Pneumologia no HPV), gastrite crónica e síndrome depressiva, medicada com midazolam 3 mg, petidina 25 mg e flumazenil 0,25 mg.

Carcinoma Hepatocelular

1. Epidemiologia

O carcinoma hepatocelular (CHC) representa cerca de 90% das neoplasias hepáticas primárias, sendo atualmente a sexta doença maligna mais comumente diagnosticada no mundo, o que corresponde a cerca de 4,7% dos novos casos de cancro diagnosticados em 2018, tornando-se a terceira causa de morte dentro do grupo das doenças oncológicas ².

A incidência de CHC varia de acordo com a idade, género, etnia e distribuição geográfica, com cerca de 80% destes tumores concentrados na Ásia, sobretudo na Ásia de Leste, e na África Subsariana ². Os EUA e a Europa do Norte e Central são zonas de menor incidência deste tumor, no entanto a sua incidência tem vindo a aumentar, particularmente nos países ocidentais, como é o caso de Portugal, nos últimos anos, em grande parte devido à elevada incidência da Hepatite C, ao uso do álcool e ao aumento da prevalência da doença do fígado gordo não alcoólico (NAFLD) e também da esteatohepatite não alcoólica (NASH). Em contrapartida, a incidência de CHC tem vindo a diminuir no Extremo Oriente, no decorrer da imunização universal para a hepatite B.

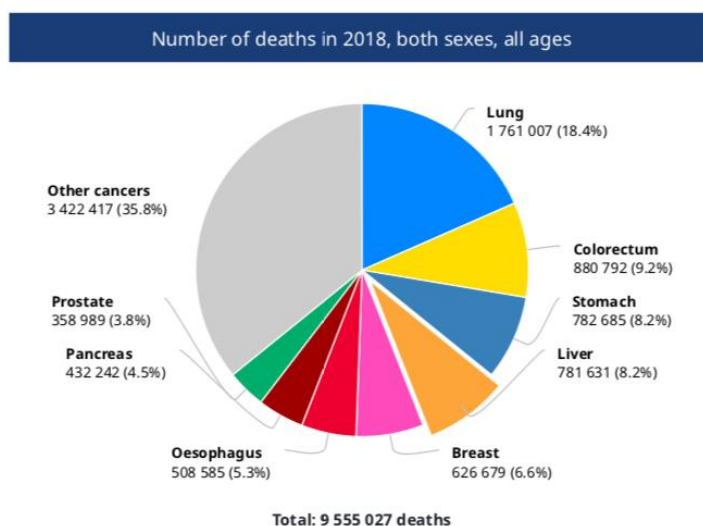


Figura 1. Número de mortes por causas oncológicas em 2018. Adaptado de: World Health Organization. The Global Cancer Observatory. (2019). Available from: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf>.

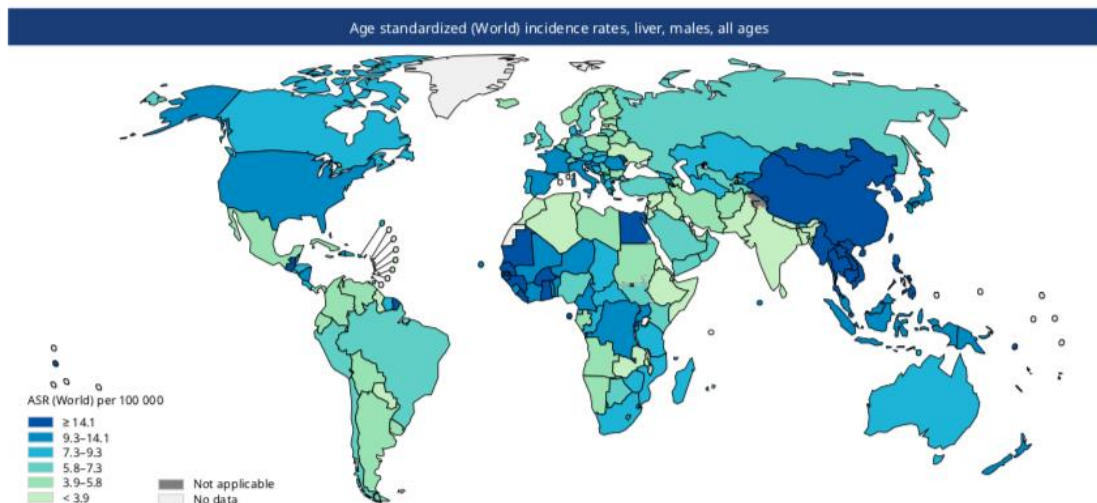


Figura 2. Incidência mundial de CHC em homens em 2018. Adaptado de: World Health Organization. The Global Cancer Observatory. (2019). Available from: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf>.

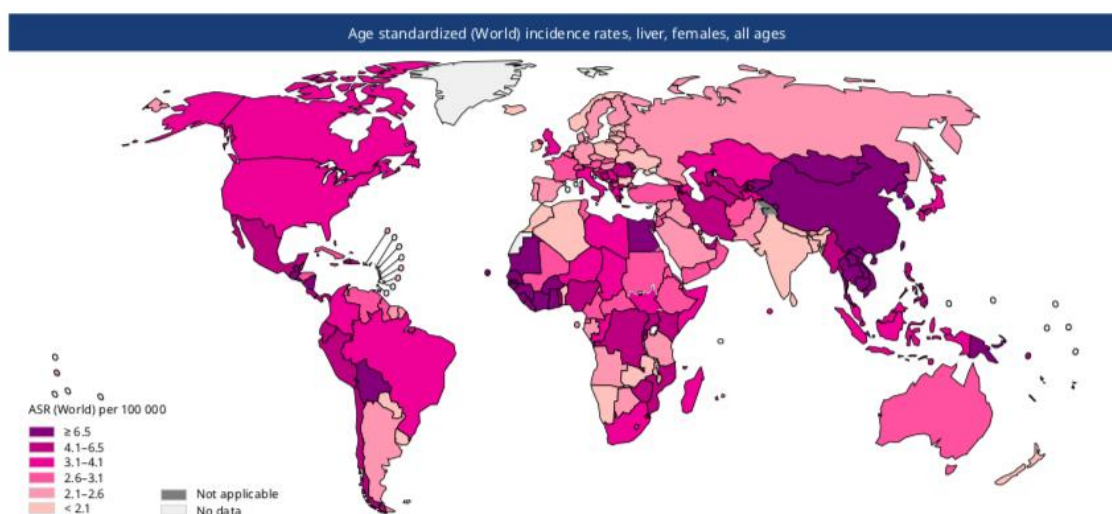


Figura 3. Incidência mundial de CHC em mulheres em 2018. Adaptado de: World Health Organization. The Global Cancer Observatory. (2019). Available from: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf>.

O CHC raramente surge antes dos 40 anos de idade, exceto nas zonas endêmicas para VHB, sendo a idade média de apresentação entre os 30 e os 50 anos ³. Na América do Norte e na Europa, o pico de incidência ocorre entre os 63 e os 65 anos ⁴.

É mais frequente no sexo masculino que no sexo feminino na razão de 4:1 ou de 2:1, dependendo da localização geográfica ⁴. A diferença na incidência entre géneros pode ser explicada por três razões: (1) os homens estão, em geral, mais expostos a hepatites virais e a carcinogénios, como o álcool e o tabaco; (2) as mulheres têm menor predisposição para desenvolver CHC, uma vez que os estrogénios, por meio da interleucina 6, diminuem a inflamação, reduzindo os danos hepáticos e a proliferação compensatória; (3) a testosterona, por aumento da sinalização dos recetores de androgénios, produz um aumento da proliferação celular ⁴.

2. Etiologia, fatores de risco e patogénese

O CHC está diretamente relacionado com a cirrose hepática, sendo que a grande maioria dos doentes com CHC já tinham doença hepática crónica ou cirrose de base. Qualquer fator que cause lesão hepática crónica e que, portanto, condicione a ocorrência de mitoses, torna o DNA do hepatócito mais suscetível a mutações genéticas. Deste modo, qualquer patologia hepática crónica, independentemente da sua etiologia, é um fator de risco para o surgimento de CHC ¹.

A grande maioria dos casos de CHC tem por base um fator de risco já conhecido.

O vírus da hepatite B é a causa mais comum de CHC em todo o mundo, sendo responsável por uma parcela de 54% de todos os cancros do fígado ³. A infeção crónica pelo VHB está associada a um incremento no risco relativo de vir a desenvolver CHC de 15 a 20 vezes ³. O VHB é um vírus de DNA circular, com tropismo para os hepatócitos, que inicia o seu processo de carcinogénese hepática, através da sua integração no genoma do hospedeiro ^{3,5,7}.

O vírus da hepatite C é o segundo fator de risco mais associado ao desenvolvimento de CHC, estimando-se que seja responsável por 10 a 25% dos casos em todo o mundo ³. Discutir-se-á em maior pormenor este fator de risco mais à frente, dada a sua relevância no caso clínico apresentado.

A cirrose de etiologia alcoólica é a terceira causa mais comum de CHC, sendo que o álcool atua de forma sinérgica com os vírus hepatotrópicos, aumentando a probabilidade de CHC. Este efeito foi mais notório nos indivíduos com consumo de álcool superior a 60 gramas por dia ³.

Um fator de risco que, atualmente, há que ter em conta é a NAFLD/NASH, pela sua prevalência crescente, em associação com a obesidade e a diabetes mellitus ^{1,6,10}. Além disto, fatores hormonais, como os estrogénios, parecem estar associados à ocorrência de CHC, pela sua relação com os adenomas hepáticos ^{1,3}. Dentro das doenças hereditárias, a hemocromatose é a doença com maior associação ao CHC, no entanto, a deficiência de alfa-1-antitripsina também parece ter um papel importante ^{1,6}.

As aflatoxinas, particularmente a AFB1, têm um papel importante na carcinogénese hepática, sendo responsáveis por 4,6 a 28,2% dos casos de CHC ^{8,9}. Existe uma associação clara entre as zonas endémicas para VHB e a ingestão de aflatoxinas, o que sugere um efeito sinérgico das aflatoxinas juntamente com a infeção por VHB no desenvolvimento de CHC ^{8,9}.

Assim, facilmente se depreende que a prevenção do CHC passa pela evicção dos fatores de risco, como através da vacinação contra o VHB e da alteração do estilo de vida, para fatores como o álcool, a obesidade e a diabetes mellitus.

Além disto, há que acrescentar o papel da cafeína na prevenção do CHC. Vários estudos têm mostrado que o consumo de mais que 2 cafés pode reduzir em cerca de 40% o risco de desenvolver CHC, mesmo na ausência de doença hepática crónica de base ⁶.

2.1. Hepatite C

O VHC é o segundo fator de risco mais associado ao desenvolvimento de CHC, estimando-se que seja responsável por 10 a 25% dos casos em todo o mundo ³. Já nos países desenvolvidos, como os EUA e o Japão, o VHC é o agente causador mais implicado. Comparativamente aos indivíduos não infetados, o VHC confere um risco 20 a 30 vezes superior de desenvolver CHC, sendo que daqueles que apresentam infeção crónica pelo VHC 2,5% acabam por vir a apresentar CHC ^{3,7}.

Aproximadamente, 80% dos doentes infetados por HIV e que têm concomitantemente infeção por VHC acabam por desenvolver hepatite C crónica, tendo também maior risco para o desenvolvimento de CHC. De realçar, ainda, que também a coinfeção VHC e VHB aumenta o risco de ocorrência de CHC ³.

A virémia por VHC está, igualmente, associada ao risco de CHC, de tal modo que o tratamento com interferão diminuí o risco de desenvolvimento de CHC em pacientes infetados por VHC em cerca de 57 a 75% dos casos ³.

Comparativamente ao VHB, o VHC tende a causar infeção crónica em 70 a 80% dos casos. No caso do VHB, a cronicidade ocorre em apenas 10% dos casos ³.

A carcinogénese do VHC está relacionada tanto com fatores induzidos pelo vírus como pela resposta imunológica do hospedeiro. Tratando-se de um vírus de RNA, a sua replicação não leva à morte celular. O que o vírus faz é “abrigar-se” no retículo endoplasmático dos hepatócitos, replicando o seu RNA e induzindo a síntese de proteínas não estruturais: NS2, NS3, NS4A, NS5A e NS5B. Estas proteínas vão constituir a RNA polimerase e as proteínas da cápsula viral. Em oposição ao VHB, o VHC não incorpora o seu material genético no genoma do hospedeiro. São as proteínas produzidas pelo VHC que vão afetar a proliferação celular. A proteína NS5A foi implicada na inibição da via p53, afetando a proliferação celular e os mecanismos supressores tumorais ^{3,4,5,7}.

A constante replicação do vírus vai induzir uma resposta imunológica no hospedeiro, que é mediada pelo fator de necrose tumoral (TNF- α) e pelo interferão, resultando em lesão celular, morte e regeneração. Os hepatócitos sofrem, então, vários processos de morte e regeneração celular, que conduzem a cicatrizes e a fibrose ³.

A acrescentar a todos estes fatores, há que ter em conta o stress oxidativo nos hepatócitos induzido pelo vírus e pela resposta imune do hospedeiro, com formação de ROS, que leva à morte e regeneração celulares, com consequentes mutações nos hepatócitos e desenvolvimento de CHC ³.

3. Manifestações clínicas

Um grande número de casos de CHC são diagnosticados no decorrer da investigação de patologias hepáticas pré-existentes. Assim sendo, a grande maioria dos doentes apresenta sintomatologia relacionada com a sua doença de base, pelo que os sintomas relacionados com o CHC podem passar despercebidos e ser associados à evolução natural da doença hepática subjacente. Um significativo número destes doentes manifestam algum tipo de desconforto ou distensão abdominal. Apresentações menos comuns incluem hemorragia gastrointestinal e icterícia.

A ausência de sintomas nos estadios mais iniciais da doença faz com que, muitas vezes, o diagnóstico seja feito tardiamente, o que condiciona menos opções terapêuticas e, consequentemente, pior prognóstico.

Aquando do diagnóstico, 40% dos doentes são assintomáticos e, dentro daqueles que apresentam alguma sintomatologia, a maioria não é específica de CHC, pelo que é frequentemente associada à progressão da doença hepática de base. No entanto, uma tríade clássica é possível de discriminar: dor abdominal localizada no quadrante superior direito, hepatomegália e anorexia, com consequente perda de peso ^{11,12}.

O CHC pode apresentar-se de inúmeras formas. Atualmente, a apresentação mais frequente é através da visualização de um nódulo hepático num exame de imagem num doente com cirrose compensada.

A descompensação da cirrose hepática também pode ser uma forma de manifestação de CHC. Nestes casos, a hepatomegália é o sinal mais comum em 50 a 90% dos doentes, seguida de ascite em 30 a 60% dos casos. A esplenomegália pode ocorrer e é explicada pela hipertensão portal ^{8,11,12}.

Em tumores de grandes dimensões ou de rápido crescimento, pode ocorrer atrofia muscular, acompanhada por perda de peso. O síndrome de Budd-Chiari pode ocorrer por invasão pelo tumor das veias cava inferior ou hepática, causando a tríade clássica caracterizada por dor abdominal, ascite e hepatomegália. Febre sem causa conhecida pode acontecer em 10 a 15% dos casos ^{8,11,12}.

O CHC pode-se, igualmente, manifestar através de uma síndrome paraneoplásica, sendo que a maioria destas síndromes correspondem a alterações bioquímicas: hipoglicémia, hipocalcémia, eritrocitose e síndrome de insensibilidade aos androgénios. Manifestações cutâneas também podem ocorrer: dermatomiosite, porfiria cutânea tardia, pitíriase rotunda e sinal de Leser-Trélat (aparência de múltiplas queratoses seborreicas) ¹¹.

Muito raramente, o CHC pode manifestar-se como um caso de abdómen agudo com hemoperitoneu, por rutura do tumor dentro da cavidade peritoneal. Nestas situações, os doentes apresentam-se com hipotensão, irritação peritoneal e dor abdominal intensa. O CHC faz parte do diagnóstico diferencial das causas de ascite hemorrágica ^{11,12}.

4. Diagnóstico

4.1. Métodos não-invasivos

De um modo geral, o diagnóstico de CHC é feito com base nos seguintes métodos de imagem: ecografia hepática, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética nuclear (RMN) ^{1,8,11,12}.

Indivíduos com fatores de risco para CHC (cirrose hepática de qualquer etiologia e indivíduos selecionados com infecção crónica pelo VHB) devem ser submetidos a rastreio periódico, sendo que o custo-efetividade desta medida já é amplamente reconhecido. Sendo a ecografia hepática um método de imagem não invasivo e extremamente disponível, deve ser o primeiro exame a efetuar em caso de suspeita de CHC, com uma sensibilidade entre 60 e 80% e uma especificidade de 90% para portadores de cirrose hepática. Por estes motivos, é o método de escolha para rastreio de doentes com cirrose hepática, devendo ser efetuada a cada 6 meses ¹².

Num doente com cirrose hepática conhecida, a deteção de um nódulo, através de ecografia hepática, corresponde, até prova em contrário, a CHC. Caso este achado ecográfico esteja associado a trombose da veia porta, a probabilidade de se tratar de CHC é de praticamente 100%.

No que toca ao diagnóstico diferencial de nódulos hepáticos, deve-se pensar em diferentes hipóteses, consoante o doente tenha ou não cirrose hepática. Num doente sem cirrose, a deteção de um nódulo na ecografia hepática pode corresponder a um hemangioma, a hiperplasia nodular focal, a um adenoma, a uma metástase à distância, a esteatose, a CHC ou a carcinoma fibrolamelar, caso se trate de uma mulher jovem. Contudo, a deteção de um nódulo no fígado de um doente cirrótico implica que se pense em outras hipóteses, tornando-se mais provável tratar-se de um CHC ou de um nódulo displásico ou macronódulo cirrótico, que correspondem a fases precursoras de CHC ^{1,8,11}.

Um dos fatores mais importantes a ter em conta num nódulo hepático é o seu tamanho. A American Association for the Study of Liver Diseases estabelece que, num doente com cirrose hepática ou infecção por VHB:

- I. Nódulos com dimensões inferiores a 1 cm identificados por ecografia devem ser acompanhados em intervalos de 3 meses e, não havendo

evidência de aumento das suas dimensões, consideram-se como nódulos regenerativos;

- II. Nódulos com dimensões superiores a 1 cm devem ser avaliados através de estudo dinâmico contrastado – TC ou RM -, com o intuito de identificar as características típicas, como impregnação nas fases arteriais e lavagem do meio de contraste nas fases venosas:
 - a. Caso as características típicas estejam presentes, não são necessários métodos de diagnóstico adicionais e estabelece-se o diagnóstico de CHC;
 - b. Se as características típicas não estiverem presentes, deve ser considerada a realização de um segundo estudo dinâmico ou até mesmo de uma biópsia.

Na TC com contraste endovenoso e na RMN, o CHC torna-se hiperdenso (wash in), em consequência da sua hipervascularização. Já nas fases portal e tardia, geralmente, o CHC sofre rápida atenuação (wash out), tornando-se isodenso em relação ao restante parênquima hepático ^{1,12}.

4.2. Métodos invasivos

O algoritmo de diagnóstico anteriormente descrito apenas é válido para doentes com doença hepática crónica conhecida, sendo que em doentes sem cirrose nem doença hepática estabelecida, os critérios de imagem não são aplicáveis e o exame histopatológico é necessário para a obtenção de um diagnóstico conclusivo. A biópsia torna-se também imprescindível nos casos em que os meios de imagem não foram conclusivos ¹⁰.

Embora a biópsia (histologia) estabeleça o diagnóstico definitivo de CHC, esta deve ser evitada, quando possível, dado o risco de disseminação tumoral no trajeto percutâneo da agulha. Existe também o risco de hemoperitoneu gerado pela punção. O risco de hemorragia no CHC é superior a outras tumores, por dois motivos: os tumores são hipervascularizados e, muitas vezes, os doentes apresentam trombocitopenia, bem como

diminuição dos fatores de coagulação. Ainda assim, as complicações associadas são reduzidas, mas a taxa de mortalidade varia entre 0,006 e 0,3% ^{1,10}.

De salientar ainda que a sensibilidade da biópsia hepática depende de diversos fatores: localização e dimensão da lesão, dimensão da agulha e perícia do operador.

4.3. Marcadores serológicos

A alfa-fetoproteína (AFP) é o marcador serológico mais utilizado no CHC, tendo uma sensibilidade de 39-65% e uma especificidade de 76-94%. Este marcador tumoral encontra-se aumentado em 60 a 70% dos doentes com CHC ¹³. Os níveis normais de AFP normalmente são abaixo de 10 ng/mL. No entanto, níveis entre 10 e 100 ng/mL são de esperar em doentes com hepatites crónicas ^{1,13}. Valores de 400-500 ng/mL têm uma elevada especificidade e normalmente estabelecem o diagnóstico de CHC. A AFP pode também ser utilizada no *screening* de pacientes cirróticos de alto risco (hepatite B, hepatite C e hemocromatose), sendo avaliada a cada 3-4 meses, uma vez que esta demora entre 60 a 90 dias a duplicar os seus níveis ^{1,12,13}.

Existem outros marcadores disponíveis, como a des-gama-carboxiprotrombina (DCP), que apresenta eficácia inferior à AFP na deteção de pequenos CHCs, mas maior eficácia quando se fala em CHCs de grandes dimensões. A DCP pode ter utilidade na avaliação do grau de invasão vascular, na monitorização da eficácia terapêutica e também na avaliação da probabilidade de recidiva pós-tratamento ^{1,13}.

O Glipicano-3 (GPC3) pode ser detetado no soro de 50% dos doentes. Parece ser útil, sobretudo, em tumores de pequenas dimensões, quando associado à AFP ^{1,13}.

A proteína Golgi 73 (GP73) encontra-se aumentada em doenças hepáticas crónicas e, por conseguinte, bastante aumentada no CHC. A sua utilidade é controversa ^{1,13}.

A osteopontina é altamente expressa por vários tipos de tumores, sendo o CHC um deles. Utilizada conjuntamente com a AFP parece apresentar maior eficácia que cada marcador isoladamente, com uma sensibilidade de 83% e uma especificidade de 63% ^{1,13}.

5. Classificação e estadiamento

O estadiamento do CHC é fundamental para que seja possível delinear um plano terapêutico, bem como para definir um prognóstico.

Como principais variáveis prognósticas a ter em conta no CHC, pode-se destacar o estadiamento tumoral, o grau de comprometimento da reserva hepática, avaliado pela classificação de Child-Pugh (figura 4) e pelos seus componentes isolados (albumina sérica, bilirrubina sérica, INR, ascite e encefalopatia), o estado global de saúde ou performance status (PS) (figura 5) e ainda a presença de sintomatologia ^{1,12}.

Em Oncologia, a classificação padrão é feita com base no sistema de estadiamento TNM, que tem em conta o tamanho (T), invasão ganglionar loco-regional (N) e metástases à distância (M). No entanto, a aplicabilidade deste sistema ao CHC é limitada, uma vez que as informações histológicas para classificar o tumor só estão disponíveis nos pacientes submetidos a biópsia ou a cirurgia ^{1,12}.

Variável	Score		
	1	2	3
Bilirrubina $\mu\text{mol/l}$	< 34	24 - 51	> 51
Ascite	ausente	ligeira	Moderada
Internacional normalized ratio	< 1,3	1,3 - 1,5	> 1,5
Albumina g/l	> 35	28 - 35	< 28
Encefalopatia	grau 0	grau 1 - 2	grau 3 - 4
Classificação Child-Pugh			
	Score		Sobrevivência a um ano (%)
bem compensado (A)	5 - 6		100
compromisso funcional significativo (B)	7 - 9		80
descompensado (C)	10 - 15		45

Figura 4. Classificação de Child-Pugh. Adaptado do artigo: Weledji, E.P., Enow Orook, G., Ngowe, M.N., Nsagha, D.S. (2014). How grim is hepatocellular carcinoma?. *Ann Med Surg*, 3 (3): 71–76.

Grau	Performance Status
0	Atividade plena, capaz de desempenhar todas as funções pré-doença sem restrições
1	Restringido em atividade física extenuante, mas capaz de realizar trabalhos de natureza leve ou sedentária, por exemplo, trabalho de escritório
2	Capaz de todos os cuidados pessoais, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho
3	Capaz de apenas autocuidado limitado; confinado à cama ou cadeira mais de 50% das horas de vigília
4	Completamente desativado; não pode realizar qualquer autocuidado; totalmente confinado à cama ou cadeira
5	Morte

Figura 5. Performance status. Adaptado de: American College of Radiology. *Liver Imaging Reporting and Data System*. (2017). Available from: <https://www.acr.org/quality-safety/resources/LIRADS>.

Surge, então, a necessidade de criar um sistema de estadiamento, que forneça o máximo de informação possível para delinear a estratégia terapêutica de forma adequada. Nesse sentido, vários sistemas de estadiamento têm sido propostos. Os mais comumente utilizados são o sistema TNM, abordado anteriormente, o sistema Barcelona Clinic Liver Disease (BCLC), o Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) e o Okuda. Um quinto sistema, o ALBI, foi recentemente introduzido, sendo que este sistema determina o grau de função hepática – que é o fator prognóstico mais importante – usando a albumina e a bilirrubina séricas, sendo aplicável a todos os estadios de CHC e representando uma alternativa à classificação de Child-Pugh ¹⁴.

O sistema BCLC é aquele que nos vários estudos mostrou estratificar melhor o prognóstico dos doentes com CHC, além de ajudar no processo de decisão da terapêutica, sendo, portanto, o sistema de estadiamento atualmente recomendado. É também o único sistema que tem em conta o *performance status* do doente ^{1,14}.

O atual estadiamento BCLC divide os doentes com CHC em 5 estadios (0, A, B, C e D), consoante as variáveis prognósticas pré-estabelecidas, atribuindo uma estratégia terapêutica diferente a cada um destes estadios, como exemplificado nas figuras 7 e 8. ¹

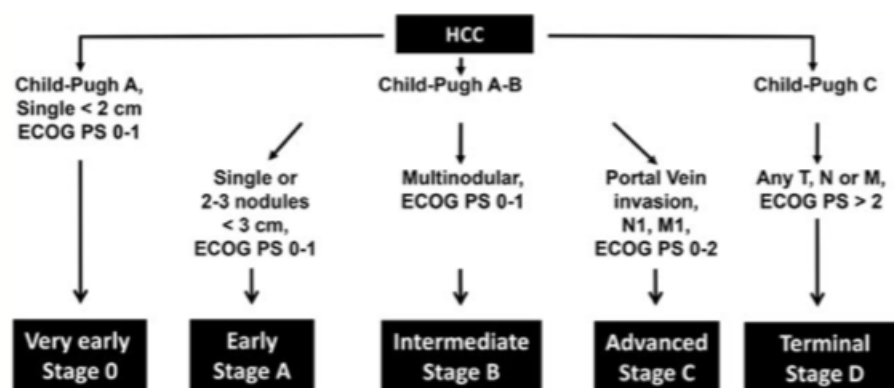


Figura 6. Estadios do sistema BCLC. HCC, Carcinoma Hepatocelular; M, metástases extrahepáticas; N, metástases ganglionares. Adaptado do artigo: American Association for the Study of Liver Diseases. (2018). Guidance on HCC Diagnosis, Staging and Management. Hepatology, 68 (2): 723-750.

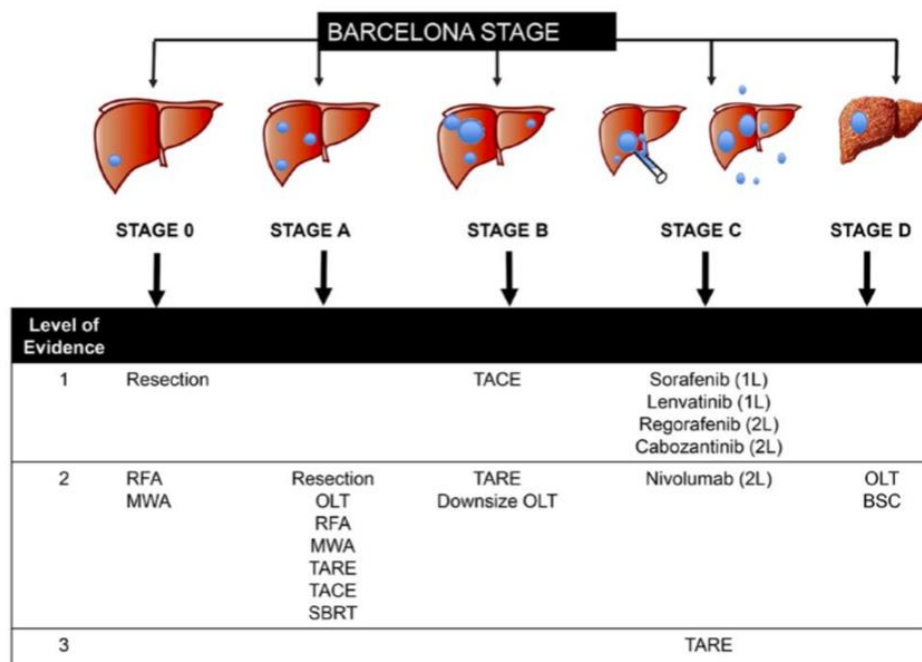


Figura 7. Estratégia terapêutica para cada estadio do sistema BCLC. BSC, Best Supportive Care; MWA, ablação por micro-ondas; RFA, ablação por radiofrequência; 1L, terapêutica de 1ª linha; 2L, terapêutica de 2ª linha. Adaptado do artigo: American Association for the Study of Liver Diseases. (2018). Guidance on HCC Diagnosis, Staging and Management. Hepatology, 68 (2): 723-750.

6. Tratamento

Em geral, apenas os tumores encontrados em estadios precoces são tratados com intenção curativa, procedendo-se, nestes casos, a resseção hepática, ablação ou transplante. Em estadios intermédios, a quimioembolização mostrou aumentar a sobrevida. Já nos CHC avançados, o único tratamento que evidenciou benefícios no aumento da sobrevida foi o sorafenib. Nas fases terminais da doença, torna-se importante os cuidados paliativos.

Como a grande maioria dos doentes têm duas condições graves: a cirrose e o CHC, sendo cada uma delas uma causa independente de morte, a avaliação do doente e a sua abordagem terapêutica devem ter em consideração a gravidade da doença hepática não maligna.

No caso clínico apresentado, a primeira opção terapêutica tida em consideração foi a ablação por radiofrequência, com intenção curativa, uma vez que se tratava de um CHC de pequenas dimensões (20x16 mm no segmento VIII), sem evidências de doença metastática, num doente Child-Pugh A e com *performance status* 0.

Por surgimento de uma lesão de novo com 12 mm de diâmetro no segmento VI e nódulo justadiafragmático com 4 cm, em TC, admitiu-se a hipótese de doença

extrahepática, tendo sido, nesta altura, que iniciou terapêutica com sorafenib. Contudo, por se tratar de metástase isolada, optou-se por realização de ressecção hepática, bem como excisão da adenopatia mediastínica. Relativamente à ressecção hepática, dada a visualização de 3 nódulos em ecografia intraoperatória, foi feita ressecção em bloco dos segmentos VI e VII e do nódulo do segmento VIII.

De seguida, discutem-se em maior pormenor as opções terapêuticas no carcinoma hepatocelular.

6.1. Tratamento cirúrgico

6.1.1. Ressecção hepática parcial

A ressecção cirúrgica é o tratamento de escolha para doentes com CHC e sem cirrose hepática, uma vez que um fígado cirrótico tem prejuízo de função e capacidade de regeneração diminuída. Deste modo, o risco de insuficiência hepática pós-ressecção é alto nos pacientes com cirrose, sendo esta definida por hiperbilirrubinémia prolongada, encefalopatia e coagulopatia.

No entanto, mesmo em doentes sem cirrose, a presença de varizes esofágicas ou outros sinais de hipertensão portal, como ascite e trombocitopenia, contraindicam a realização de hepatectomia parcial. Assim sendo, a pressão na veia porta deve ser avaliada e não deve ser superior a 10 mmHg. Também deve ser realizada uma contagem de plaquetas: valores inferiores a 100.000 geralmente indicam hipertensão portal e, portanto, são uma contraindicação para ressecção hepática parcial. Sabe-se que um número de plaquetas inferior a este valor está associado a um risco de mortalidade 4 vezes superior ^{1,12}.

Além da hipertensão portal, também a invasão macrovascular de ramos da veia porta ou da veia hepática constitui uma contraindicação à hepatectomia parcial. De realçar, ainda, que só devem ser submetidos a esta cirurgia doentes com *performance status* de 0 ou 1 ^{1,12}.

Pacientes sem cirrose hepática e submetidos a pequenas ressecções (até 2 segmentos hepáticos) são considerados como tendo baixo risco para descompensação hepática,

com taxas de mortalidade inferiores a 5%. As margens cirúrgicas ideais para ressecções de tumores hepáticos é de 2 cm ¹².

Outro aspeto fundamental a ter em conta é a quantidade de parênquima remanescente normal. A reserva funcional hepática e a capacidade de regeneração do parênquima preservado são as principais determinantes do risco de insuficiência hepática. A quantidade mínima de parênquima pós-cirúrgico deve ser 20 a 40% do volume total do fígado pré-operatório, em doentes com fígado remanescente normal. Já em doentes Child A e com cirrose que sejam candidatos a hepatectomia parcial, deve ser preservado, no mínimo, 50% do volume inicial. Quando o fígado remanescente é inferior a 30% do volume total hepático, pode-se optar por embolização do ramo principal da veia porta do mesmo lado do tumor, por forma a potenciar o crescimento do lobo hepático contralateral ¹².

Para a seleção dos candidatos para esta terapêutica é, ainda, utilizado o score *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD), uma ferramenta bastante útil que ajuda a prever as possíveis complicações pós-operatórias. Este score deve ser igual ou inferior a 11 ¹.

Embora as ressecções hepáticas parciais tenham ótimos resultados, a taxa de recorrência ao fim de 5 anos após a ressecção chega a atingir os 70% ¹.

6.1.2. Transplante hepático

O transplante hepático é o tratamento de escolha para doentes com tumores pequenos sem metástases à distância nem nos gânglios loco-regionais e para doentes com cirrose avançada (Child B ou Child C), desde que os critérios de Milão sejam aplicáveis: lesão única até 5 cm e até 3 lesões, todas com dimensões inferiores a 3 cm ^{1,11,12}.

Esta opção terapêutica oferece uma sobrevivência ao fim de 5 anos de aproximadamente 70% ¹².

Contudo, o transplante hepático tem uma aplicabilidade limitada, dado que o número de candidatos excede largamente o número de órgãos e de dadores disponíveis. Deste modo, existe um grande desfasamento temporal entre a indicação e o transplante, que leva muitas vezes à saída de doentes da lista de transplante, dado que, muitas vezes,

estes tumores deixam de cumprir os critérios de Milão. Assim, têm sido pensadas várias estratégias que visam não só aumentar o número de órgãos disponíveis, como também tratamentos neoadjuvantes durante o tempo de espera, como a quimioembolização transarterial (TACE) e a ablação por radiofrequência (RFA). Existem também algumas estratégias que visam alargar a indicação para transplante hepático, como os *critérios up-to-seven* e os critérios propostos pela *University of California San Francisco* (UCSF)¹².

Em Portugal, entre 1993 e 2006, foram transplantados cerca de 137 doentes por CHC, dos quais apenas 15 eram mulheres. Os critérios de milão foram cumpridos em 80 doentes e os critérios da UCSF em 95 doentes, sendo que a sobrevivência ao final de 5 26 anos foi de 73% para os doentes que cumpriam os critérios de Milão e de 72% para os critérios da UCSF. A sobrevivência global foi de 56% aos 5 anos e de apenas 32% aos 10 anos. Aproximadamente, 20% dos doentes recidivaram, sendo os locais de recidiva mais frequentes: fígado e pulmão³⁵.

6.2. Tratamento loco-regional

6.2.1. Ablação

A ablação tumoral é uma opção terapêutica que tem crescido nas últimas décadas, sendo atualmente considerada como potencialmente curativa.

A destruição ou ablação das células tumorais pode ser feita através da injeção de substâncias químicas, como o etanol ou o ácido acético, ou através da modificação da temperatura tumoral, por radiofrequência, micro-ondas, laser ou crioterapia. Esta técnica tem a vantagem de ter um impacto mínimo no parênquima hepático normal adjacente.

Este processo pode ser feito percutaneamente ou por via laparoscópica, sendo, nos dias de hoje, a melhor opção para os doentes estadio A no sistema BCLC, que não são candidatos a intervenção cirúrgica. Além disto, pode também ser usada para tentar prevenir a progressão tumoral durante o tempo de espera para transplante hepático¹.

6.2.1.1. Ablação química

Em tumores com dimensões inferiores a cerca de 4 cm, a injeção percutânea de etanol tem mostrado taxas de resposta completa a variar entre os 80 e os 90%. Esta técnica é feita através da injeção de etanol no tumor de forma ecoguiada, com o objetivo de provocar uma necrose de coagulação. No entanto, esta técnica está associada a uma elevada taxa de recorrência, que pode ultrapassar os 43% ^{1,10,12}.

Além desta técnica de ablação química, existe também a injeção percutânea de ácido acético, contudo esta última não mostrou oferecer grandes vantagens, comparativamente à injeção percutânea de etanol.

6.2.1.2. Ablação térmica

Este tipo de terapêutica inclui a ablação por radiofrequência (RFA), a ablação por micro-ondas (MWA), a ablação térmica com laser (LTA) e a crioablação. Contudo, estas últimas 3 opções são menos utilizadas, comparativamente à primeira ^{1,15,16,17,18}.

A ablação por radiofrequência (RFA) é a técnica preferencialmente usada. Em doentes com tumores de dimensões inferiores a 3 cm ¹, que são os melhores candidatos para esta técnica, a RFA pode substituir a ressecção hepática parcial como tratamento de primeira linha potencialmente curativo. Basicamente, é gerada uma corrente elétrica de altas frequências, que produz calor, resultando em necrose térmica do tumor. Além disto, é produzido um anel de segurança peritumoral. Vários estudos têm mostrado que doentes Child-Pugh A com CHC precoce submetidos a esta técnica têm uma sobrevida média a 5 anos de 50 a 64%, com uma recorrência local de apenas 2-12%. Contudo a recorrência extrahepática é significativamente maior, ocorrendo em 20 a 60% dos casos ^{1,10,15}.

A principal desvantagem desta técnica é a frequência e a gravidade dos efeitos adversos associados, bem como a baixa aplicabilidade (o seu uso não é recomendado em tumores adjacentes à vesícula biliar nem ao hilo hepático, pelo maior risco de complicações, bem como em tumores na proximidade de vasos sanguíneos). Hemorragia, derrame

pleural, colecistite, abscessos hepáticos e síndrome febril são efeitos adversos frequentes ^{1,15,16}.

6.2.2. Quimioembolização transarterial

A quimioembolização transarterial (TACE) é o tratamento de primeira linha, com benefícios demonstrados no aumento da sobrevida de doentes com estadios intermédios de CHC, portanto, doentes Child-Pugh B. Esta técnica tem em atenção a vascularização predominantemente arterial do CHC. Assim sendo, o que se faz é um cateterismo seletivo da artéria hepática, por via da artéria femoral, com posterior injeção de quimioterapia (doxorubicina ou cisplatina) e lipiolol, seguida de oclusão do fluxo sanguíneo, através do recurso a uma substância embolizante, normalmente o álcool ou os metais. Isto vai culminar na isquemia e necrose tumoral ^{1,12}.

Pacientes assintomáticos com CHC único ou multifocal, mas sem disseminação extrahepática, sem evidência de invasão vascular e com função hepática preservada, são os melhores candidatos para TACE. Também pode ser utilizada em pacientes em lista de espera para transplante hepático, uma vez que atrasa a progressão tumoral, bem como a invasão vascular ¹.

Esta técnica apresenta, contudo, alguns riscos associados: pode conduzir a uma necrose considerável do fígado, podendo mesmo levar a insuficiência hepática, além das complicações infecciosas associadas.

Recentemente, uma variante desta técnica tem sido estudada: a quimioembolização transarterial com microesferas farmacológicas (DEB-TACE). Esta variante, que consiste na injeção de microesferas carregadas com adriamicina, tem como objetivo atrasar a libertação do agente quimioterapêutico, fazendo-o ao longo de uma semana. Estas esferas permitem, então, a oclusão vascular em simultâneo com a administração da quimioterapia, aumentando, assim, a exposição do tumor ao fármaco e reduzindo a exposição sistémica e, consequentemente, minimizando os efeitos adversos. Estudos recentes em doentes submetidos a DEB-TACE relataram uma sobrevida média que excedeu os 40 meses. Contudo, em ensaios randomizados e meta-análises, não houve diferença estatisticamente significativa entre a TACE convencional e a DEB-TACE ¹.

Dado que a obstrução arterial tem efeitos na indução de fatores angiogénicos, seria lógica a associação de agentes anti-angiogénese, tal como o sorafenib, à TACE. Um estudo publicado em janeiro do presente ano, relatou uma sobrevida média de 29 meses em doentes a realizar TACE combinada com sorafenib, em oposição a uma sobrevida de 14.9 meses em doentes submetidos a TACE isolada, favorecendo, portanto, a combinação de TACE e sorafenib no tratamento de doentes com estadio intermédio de CHC. No entanto, carece-se de estudos randomizados que permitam validar estes resultados ¹⁹.

6.2.3. Radioembolização transarterial

A radioterapia convencional não é utilizada no tratamento do CHC, devido à elevada toxicidade hepática, embora o CHC seja um tumor radiosensitivo. Deste sentido, desenvolveu-se uma técnica que permitisse a radiação interna do tumor, poupando o parênquima hepático remanescente: a radioembolização transarterial (TARE). A técnica mais utilizada atualmente consiste na injeção de microesferas que contêm Ítrio-90 na artéria hepática. A posterior exposição a radiação leva ao dano irreversível das células, comprometendo o crescimento tumoral, com vários estudos a mostrar taxas de resposta de 25 a 50% ²⁰.

É uma técnica normalmente bem tolerada pelos doentes, no entanto, alguns efeitos colaterais associados são a fadiga, febre baixa, dor abdominal, náuseas e vômitos, sendo que esta sintomatologia habitualmente dura poucas horas.

A TARE surge como uma alternativa à TACE, embora a sua aplicabilidade seja limitada, uma vez que necessita de centros especializados de medicina nuclear. A TARE, normalmente fica reservada para doentes nos estadios A e B do sistema BCLC, como alternativa à TACE, em doentes com trombose portal e invasão de 2 segmentos ou em doentes em progressão da doença pós-TACE ¹.

Estudos comparativos entre TACE e TARE mostraram resultados semelhantes na sobrevida global de doentes com estadio intermédio de CHC. Os dados atuais não demonstraram superioridade da TARE no tratamento de CHC avançado, quando comparada com o uso de sorafenib ¹.

6.3. Tratamento sistémico

Em doentes com CHC avançado ou com doença metastizada, não candidatos a ressecção hepática nem transplante ou terapêutica loco-regional, o tratamento sistémico parece ser a única opção disponível. No entanto, contrariamente a outros tumores, o CHC parece ser refratário à quimioterapia convencional.

Ao longo dos últimos anos, têm existido grandes progressos na compreensão dos mecanismos moleculares implicados na patogénese do CHC. Até 2007, não existia qualquer terapêutica sistémica para oferecer aos doentes com estes tumores; contudo, esta perspetiva tem vindo a sofrer modificações com o surgimento do sorafenib, que mostrou um impacto significativo no aumento da sobrevida de doentes em estadio avançado.

6.3.1. Sorafenib

O sorafenib é uma molécula de baixo peso molecular e elevada biodisponibilidade oral, capaz de inibir a proliferação das células tumorais e a angiogénese tumoral, além de induzir a apoptose celular ^{1,4}. Atua através do bloqueio dos recetores dos fatores de crescimento vasculares endoteliais (VEGFRs) 1,2 e 3 e do recetor do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGFR- β). As vias de sinalização mediadas pela Raf-1 foram implicadas na patogénese do CHC, o que explica racionalmente a investigação do sorafenib no tratamento desta patologia ⁴.

O uso do sorafenib é recomendado em doentes Child-Pugh A ou em doentes criteriosamente selecionados Child-Pugh B, com CHC avançado e invasão vascular e/ou doença metastática ¹, bem como em doentes em progressão da doença, após terapêuticas loco-regionais.

Foram realizados dois grandes ensaios clínicos a nível internacional, de fase III, randomizados e controlados, que compararam o uso de sorafenib com placebo no CHC avançado, um foi realizado na Europa – ensaio clínico SHARP – e outro no sudeste

asiático – ensaio clínico Ásia-Pacífico^{1,4,21}. Relativamente ao ensaio SHARP, a sobrevida global foi de 7,9 meses no grupo placebo e de 10,7 meses no grupo medicado com sorafenib. Deste estudo, foi possível concluir que com o uso de sorafenib, ganhou-se, aproximadamente, 3 meses, em termos de sobrevida global²¹. Neste estudo, verificou-se também uma resposta parcial de 2%, avaliada pelos critérios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), contudo não ocorreu nenhum caso de resposta completa.

Já no ensaio Ásia-Pacífico, nos doentes sob placebo, a sobrevida foi de 4,2 meses, em comparação com os 6,5 meses, no grupo que cumpriu terapêutica com sorafenib. O aumento da sobrevida neste ensaio, não tão significativo quanto no ensaio SHARP, poderá dever-se a uma doença mais avançada neste último^{1,21,22}. Neste estudo, a resposta parcial foi de 3%, igualmente sem casos de resposta completa relatados.

Um outro estudo – GIDEON – mostrou-se consistente com os resultados dos estudos anteriores, embora tenha incluído mais doentes Child-Pugh B. Com uma dose de 800 mg de sorafenib, a sobrevida média foi de 9.3 meses, com um tempo de progressão da doença de 2.8 meses³³.

Embora a resposta completa ao sorafenib seja rara, existem alguns casos reportados, que apontam para taxas de resposta completa na ordem dos 0,6% num estudo japonês com 3047 doentes, onde 18 deles obtiveram resposta completa, sendo que neste estudo se destacaram os seguintes fatores como preditores de boa resposta à terapêutica: género feminino, baixo peso corporal (menos de 59 kg), estadio clínico precoce e baixa dose inicial de sorafenib. Outros estudos obtiveram taxas de resposta completa mais altas: 1.5%, num estudo com 250 doentes tratados durante 5 anos com sorafenib, em que 4 doentes tiveram resposta completa³⁴.

À semelhança da grande maioria dos fármacos, o sorafenib, embora habitualmente bem tolerado, também apresenta efeitos secundários. Destacam-se os seguintes efeitos colaterais: diarreia, reação cutânea mão-pé, alopecia, anorexia, perda de peso, fadiga, hipofosfatémia e hipertensão, não tendo sido descrita mortalidade relacionada com a toxicidade do sorafenib²³.

A ocorrência de certos efeitos adversos, sobretudo a diarreia e as alterações dermatológicas, tem sido associada a melhor resposta à terapêutica com sorafenib, com

um aumento significativo da sobrevida nos doentes que apresentaram estes efeitos adversos ²³.

Dada a escassez de biomarcadores preditivos da eficácia do sorafenib, a identificação dos doentes que irão beneficiar deste medicamento permanece um desafio. De realçar que a magnitude dos benefícios da utilização de sorafenib é variável e parece estar relacionada com a doença hepática de base. O prognóstico de doentes com carcinoma hepatocelular é complexo e depende em grande parte da gravidade da disfunção hepática. Assim, existe a necessidade de criar um score prognóstico para estes doentes, por forma a ajudar os clínicos a decidir quais os doentes que beneficiarão destes tratamentos.

Alguns fatores preditores da sobrevivência, como idade, género, etnia, performance status, níveis de alfa-fetoproteína, etiologia da doença hepática, extensão do tumor primário, trombose da veia porte, classificação de Child-Pugh e modalidades de tratamento prévias, foram analisadas em diversos estudos. Salienta-se, então, que um baixo *performance status* e uma maior extensão de doença hepática (Child-Pugh classe B ou envolvimento hepático superior a 50%) estão associados a um maior risco de mortalidade, ao invés de hepatite C prévia ou doença hepática de etiologia alcoólica, ambas com menor risco de mortalidade, comparativamente com outras etiologias. Do mesmo modo, resseções hepáticas prévias estão correlacionadas favoravelmente com a sobrevida. Já a trombose da veia porta pareceu não ter influência significativa na sobrevida. Ainda assim, os dados mais atuais sugerem que a função hepática isolada é o fator com maior impacto na sobrevivência nos casos avançados de CHC ^{1,14}.

Dos fatores que parecem ter um impacto favorável na sobrevida, destaca-se o vírus da hepatite C, a doença hepática alcoólica e ressecção hepática ou ablação prévias. Particularmente, no que concerne ao CHC com etiologia no vírus da hepatite C, este parece ter melhor prognóstico comparativamente ao CHC relacionado com o vírus da hepatite B. Este facto pode ser explicado pela ação do sorafenib no bloqueio da atividade da Raf-1, uma vez que se coloca a hipótese de que as proteínas do core do VHC estejam implicadas na ativação da Raf-1 ^{1,14}.

Contudo, o uso do sorafenib em associação com outros tratamentos sistémicos, como, por exemplo, a doxorrubicina, ou com terapêuticas loco-regionais ainda não é recomendado e permanece em investigação em diversos ensaios clínicos ^{1,19}.

Relativamente ao caso clínico, o doente iniciou tratamento com sorafenib (400 mg, 2 vezes por dia), por se tratar de um CHC avançado (estadio BCLC C), Child-Pugh A e *performance status* 0, tendo-se verificado rápida resposta, com paragem da progressão da doença. Desde 2014, encontra-se em aparente remissão da doença. Parece, então, ter ocorrido não só uma resposta completa ao tratamento com sorafenib, como também uma manutenção dessa resposta a longo prazo. De salientar, ainda, que o doente apresentou como efeitos secundários queratose palmar e diarreia, que, provavelmente, estarão associados à excelente resposta ao fármaco, colocando-se a hipótese de que estes dois achados poderão ser utilizados como preditores da resposta à terapêutica. Embora estes efeitos adversos tenham ocorrido, optou-se por manter a terapêutica com sorafenib, fator que pode ser importante na manutenção da resposta completa ao sorafenib.

6.3.2. Outros tratamentos direcionados

Várias ensaios estão a decorrer com outros fármacos, numa tentativa de aumentar as opções para o tratamento de CHC avançado ²⁴.

Destaca-se o Lenvatinib, um inibidor oral de vários recetores (VEGFR e PDGFR), que tem revelado o seu potencial como futura primeira linha, não se mostrando inferior ao sorafenib, melhorando ligeiramente o tempo de sobrevida sem progressão da doença. Os efeitos secundários registados são semelhantes aos relatados com o uso do sorafenib ^{1,24}.

Em termos de segunda linha, três fármacos estão também em ensaios clínicos: regorafenib, carbozantinib e nivolumab.

O regorafenib, um inibidor de diversos recetores da tirosina cinase, tem sido estudado em doentes que experimentaram progressão da doença sob sorafenib, tendo-se registado uma melhoria significativa da sobrevida global de 10.6 meses no grupo sob regorafenib, em oposição a uma sobrevida de 7.8 meses no grupo sob placebo. Os efeitos secundários registados foram semelhantes aos relatados com sorafenib. Assim, este fármaco foi aprovado pela FDA como segunda linha no tratamento do CHC avançado ¹.

O nivolumab é um anticorpo monoclonal IgG4 totalmente humano e anti-PD-1, que tem sido utilizado em doentes que mostraram progressão da doença sob sorafenib, tendo-se obtido bons resultados no aumento da sobrevida global. Embora possa estar associado a alguns efeitos adversos, como hepatite autoimune, foi aprovado pela FDA no tratamento do CHC avançado ¹.

Por último, o cabozantinib tem atividade contra o MET mas também em outras tirosina cinases. Tem mostrado resultados promissores em doentes que progrediram após terapêutica com sorafenib, contudo ainda não se encontra aprovado para o tratamento de CHC em fases avançadas ¹.

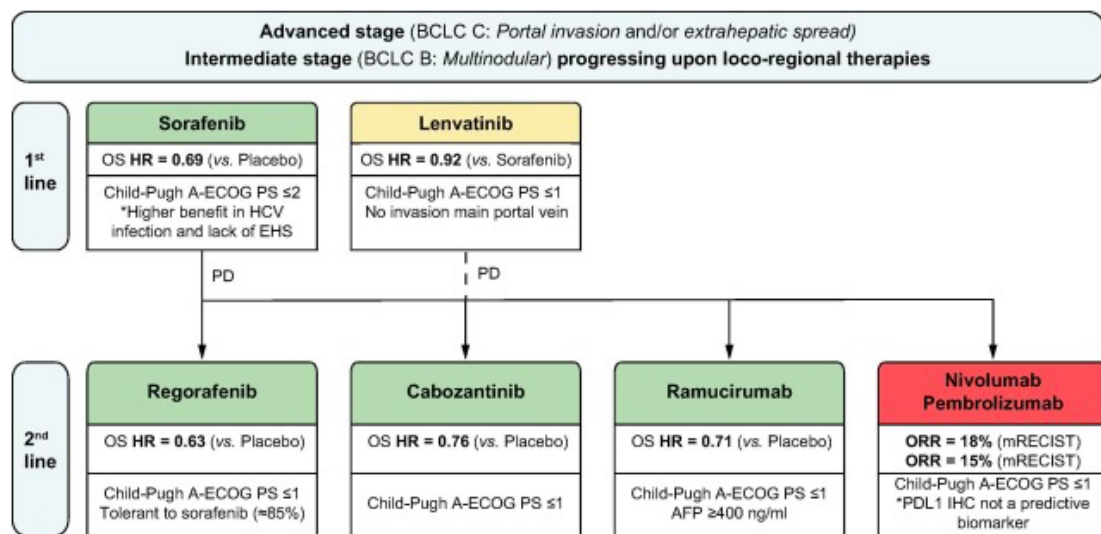


Figura 3. Estratégia de tratamento no CHC avançado. Adaptado de: Llovet et al. Nat Rev Clin Oncol 2018.

Conclusão

Em conclusão, foi feito o relato de um caso clínico de carcinoma hepatocelular avançado, num doente com infeção crónica por VHC e adenopatias metastáticas, submetido, em primeiro tempo, a ablação por radiofrequência e, posteriormente, a ressecção hepática. Por doença metastática, foi iniciada terapêutica com sorafenib, em 2011, com resposta completa, encontrando-se, atualmente, em aparente remissão da doença.

A ocorrência de efeitos adversos com sorafenib, nomeadamente manifestações dermatológicas, parece ser um preditor importante da resposta à terapêutica, no entanto, carecem-se de estudos que permitam inferir outros fatores implicados no prognóstico do carcinoma hepatocelular e na resposta à terapêutica com sorafenib.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer ao Professor Dr. Rui Tato Marinho, pelo entusiasmo com que sempre guiou as aulas de Gastroenterologia, razão pela qual a área da Hepatologia me tem suscitado mais interesse, e pela disponibilidade para aceitar ser meu orientador, bem como por me ter sugerido um caso clínico tão interessante e completo.

Gostaria, ainda, de agradecer a todas as pessoas que, de alguma forma, fizeram parte do meu percurso ao longo destes 6 anos, em especial à minha família e amigos, que nos momentos mais complicados e desmotivantes me transmitiram a força e energia necessárias para continuar.

Referências

1. American Association for the Study of Liver Diseases. (2018). Guidance on HCC Diagnosis, Staging and Management. *Hepatology*, 68 (2): 723-750.
2. World Health Organization. The Global Cancer Observatory. (2019). Available from: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf>.
3. Ghouri Y.A., Mian I., Rowe J.H. (2017). Review of hepatocellular carcinoma: Epidemiology, etiology, and carcinogenesis. *Journal of Carcinogenesis*, 16: 1.
4. Brito A.F., Abrantes A.M., Tralhão J.G., Botelho M.F. (2016). Targeting Hepatocellular Carcinoma: What did we Discover so Far?. *Oncol Rev.* 10 (2): 302.
5. Baecker A., Liu X., La Vecchia C., Zhang Z.F. (2018). Worldwide incidence of hepatocellular carcinoma cases attributable to major risk factors. *Eur J Cancer Prev.* 27 (3): 205–212.
6. Wallace, M.C., Preen, D., Jeffrey, G.P., Adams L.A. (2015). The evolving epidemiology of hepatocellular carcinoma: A global perspective. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 9 (6): 765–779.
7. de Martel C., Maucourt-Boulch D., Plummer M., Franceschi S. (2015). World-wide relative contribution of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 62 (4): 1190–1200.
8. Gomes, M.A., Privolli, D.G., Tralhão, J.G., Botelho, M.F. (2013). Hepatocellular carcinoma: epidemiology, biology, diagnosis, and therapies. *Rev Assoc Med Bras*, 59 (5): 514– 524.
9. El-Serag, H.B., Rudolph, K.L. (2007). Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Molecular Carcinogenesis. *Gastroenterology*, 132(7): 2557–2576.
10. Dufour, J.F., Greten, T.F., Raymond, E., Roskams, T., Ducreux, M., et al. (2012). EASL – EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 56 (4): 908–943.
11. Charach, L., Lusmanovitch, L., Charach, G. (2017). Hepatocellular carcinoma. Part 2: clinical presentation and diagnosis. *EMJ Hepatol*, 5 (1): 81-88.
12. Chedid, M. (2017). Carcinoma Hepatocelular: Diagnóstico e Manejo Cirúrgico. *ABCD Arq Bras Cir Dig*, 30 (4): 272-278.

13. Gomaa, A.I., Khan, S.A., Leen, E.L.S., Waked, I., Taylor-Robinson, S.D. (2009). Diagnosis of Hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*, 15 (11): 1301–1314.
14. Samawi, H. H., Sim, H.-W., Chan, K. K., et al. (2018). Prognosis of patients with hepatocellular carcinoma treated with sorafenib: a comparison of five models in a large Canadian database. *Cancer Medicine*, 7 (7): 2816–2825.
15. Goodman, M., Geller, D.A. (2005). Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma. In: I.Carr B, editor. Hepatocellular Cancer Diagnosis and Treatment. *Humana Press Inc*, p. 171–183.
16. Lau, W.Y., Lau, S.H.Y. (2009). The current role of radiofrequency ablation in the management of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Ann Surg*, 249 (1): 20–25.
17. Sartori, S., Di Vece, F., Ermili, F., Tombesi, P. (2017). Laser ablation of liver tumors: An ancillary technique, or an alternative to radiofrequency and microwave?. *World J Radiol*. 9 (3): 91–96.
18. Hu, K-Q. (2014). Advances in Clinical Application of Cryoablation Therapy for Hepatocellular Carcinoma and Metastatic Liver Tumor. *J Clin Gastroenterol*. 48 (10): 830–836.
19. Ren, R., Wang, W., Shen, J., Li, W., Ni, C., Zhu, X. (2019). TACE Combined with Sorafenib *versus* TACE Alone for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score Matching Study. *Journal of Cancer*, 10 (5): 1189–1196.
20. Sangro, B., Iñarrairaegui, M., Bilbao, J.I. (2012). Radioembolization for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 56 (2): 464–473.
21. Llovet, J. M., Ricci, S., Mazzaferro, V., Hilgard, P., Gane, E., Blanc, J.-F., Bruix, J. (2008). Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 359 (4): 378–390.
22. Huang, C-C., Chen, H-Y., Chang, R-H., Liao, P-A., Lien, H-H., et al. (2019). A real-life experience of sorafenib treatment for patients with advanced hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis at Cathay General Hospital, 2007–2015, *Drug Design, Development and Therapy*, Volume 13: 397–404.
23. Lee, S.-W., Lee, T.-Y., Yang, S.-S., Tong, C.-F., Yeh, H.-Z., & Chang, C.-S. (2019). Sorafenib-Related Adverse Events in Predicting the Early Radiologic Responses of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology Research*, 12 (1): 16–20.

24. Kudo, M. (2019). Targeted and immune therapies for hepatocellular carcinoma: Predictions for 2019 and beyond. *World Journal of Gastroenterology*, 25 (7): 789–807.
25. Chang, I.C., Huang, S.F., Chen, P.J., et al. (2016). The Hepatitis Viral Status in Patients With Hepatocellular Carcinoma: a Study of 3843 Patients From Taiwan Liver Cancer Network. *Medicine (Baltimore)*, 95 (15): e3284.
26. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration. (2015). The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncology*, 3 (12): 1683–1691.
27. National Comprehensive Cancer Network. (2018). *NCCN Guidelines Hepatocellular Carcinoma*. Version 2018.
28. American College of Radiology. Liver Imaging Reporting and Data System. (2017). Available from: <https://www.acr.org/quality-safety/resources/LIRADS>.
29. Weledji, E.P., Enow Oroock, G., Ngowe, M.N., Nsagha, D.S. (2014). How grim is hepatocellular carcinoma?. *Ann Med Surg*, 3 (3): 71–76.
30. Chaiteerakij, R., Addissie, B.D., Roberts, L.R. (2015). Update on Biomarkers of Hepatocellular Carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 13 (2): 237–245.
31. American Association for the Study of Liver Diseases. (2018). Therapies for patients with Hepatocellular carcinoma awaiting Liver transplantation: A Systematic review and Meta-analysis. *Hepatology*, 67 (1): 381–400.
32. American Association for the Study of Liver Diseases. (2018). AASLD Guidelines for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*, 67 (1): 358–380.
33. Kim, D.Y., Kim, H.J., Han, K.H., et al. (2016). Real-Life Experience of Sorafenib Treatment for Hepatocellular Carcinoma in Korea: From GIDEON Data. *Cancer Res Treat*, 48 (2): 1243–1252.
34. Simão, A., Silva, R., Correia, L., Alves, F.C., Carvalho, A., Costa, J.M.N. (2016). Advanced Stage Hepatocellular Carcinoma With Multiple Metastasis and Vascular Thrombosis: A Case of Complete Response to Sorafenib. *Acta Médica Portuguesa*, 9 (2): 139–142.
35. Marques, H.P., et al. (2007). Transplantação hepática por hepatocarcinoma – Experiência nacional. *Revista Portuguesa de Cirurgia*, 1: 15–24.